



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 279 887 A1

4(51) C 07 D 499/68

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WPC 07 D / 304 922 3

(22) 03.07.87

(44) 20.06.90

(71) Institut für Pharmakologische Forschung, Alfred-Kowalke-Straße 4, Berlin, 1136, DD

(72) Scharfenberg, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Jährling, Renate, Dipl.-Pharm.; Henklein, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Haber, Hanka, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Teßmer, Herbert, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Steimecke, Günter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

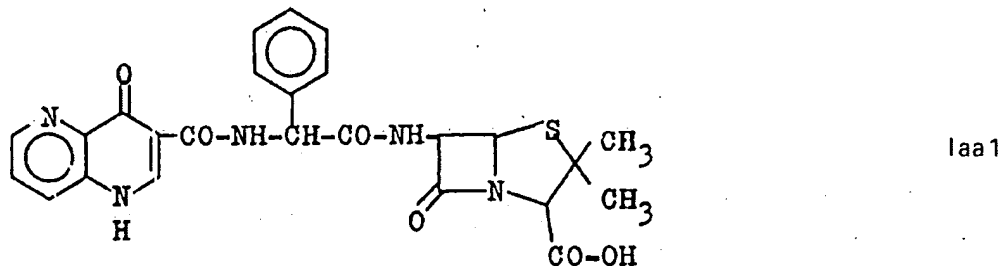
(54) Verfahren zur Herstellung von D- α -(4(1H)-1,5-naphthyridon-3-carboxamido)-benzylpenicillin und anderen β -Lactamantibiotika(55) Verfahren; β -Lactamantibiotika; D- α -(4(1H)-1,5-naphthyridon-3-carboxamido)-benzylpenicillin; Carbonsäureaktivester; Ureidocarbonsäureaktivester; 5-Norbornen-2,3-dicarboximidester; β -Lactame; Pharmazie(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von D- α -(4(1H)-1,5-naphthyridon-3-carboxamido)-benzylpenicillin und anderen β -Lactamantibiotika, die aus Carbonsäureaktivestern bzw. aus Ureidocarbonsäureaktivestern, insbesondere der 5-Norbornen-2,3-dicarboximidester und β -Lactamen hergestellt werden. Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

ISSN 0433-6461

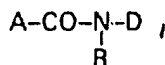
30 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von D-α-(4(1H)-1,5-naphthyridon-3-carboxamido)-benzylpenicillin der Formel Iaa1



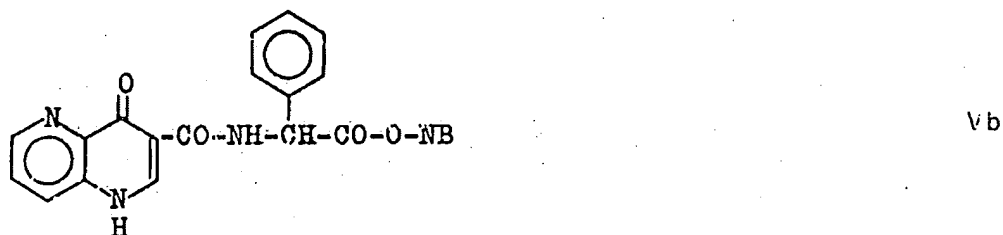
bzw. dessen Tautomere sowie anderen β-Lactamantibiotika der allgemeinen Formel I,



in der D einen den β-Lactamkörper enthaltenden Rest, R Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe, und A-CO die Acylkomponente einer Carbonsäure A-CO-OH bezeichnet, gekennzeichnet dadurch, daß 4(1H)-1,5-Naphthyridon-3-carbonsäure-aktivester der Formel Va,



Amido-carbonsäureaktivester der Formel Vb



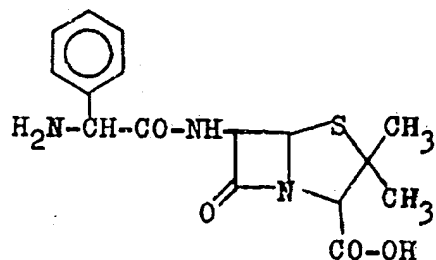
oder Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel V,



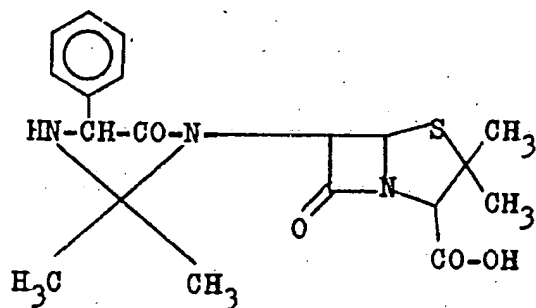
in denen A-CO die zuvor beschriebene Bedeutung hat und NB den 5-Norbornen-2,3-dicarboximidrest der Formel VIa



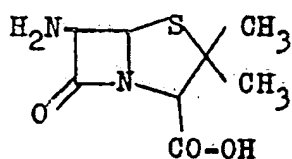
bezeichnet, mit β-Lactamen der Formel Xa, Xb, Xc



Xa



Xb



Xc

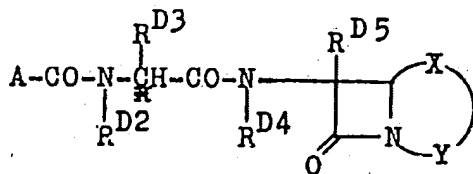
oder mit β -Lactamen der allgemeinen Formel X,



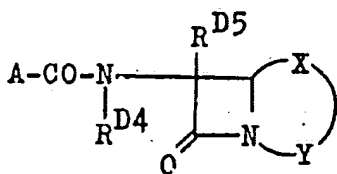
X

in der R und D die zuvor erklärte Bedeutung haben, zu Verbindungen der Formeln Iaa 1 oder I umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß β -Lactamantibiotika der allgemeinen Formel I hergestellt werden, welche die in den Formeln II und IV

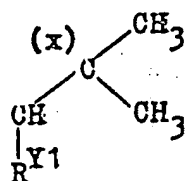


II

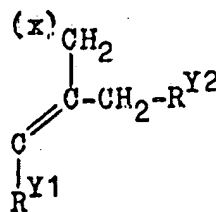


IV

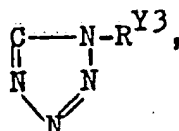
angegebene spezielle Struktur haben und worin R^{D2} für Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe, R^{D3} für Phenyl oder anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, welche auch Substituenten tragen können, steht, des weiteren R^{D4} Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe, R^{D5} Wasserstoff, Alkyl oder O-Alkyl bezeichnen und X für S, O, SO, SO_2 oder CH_2 , Y für



oder

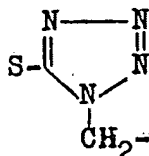
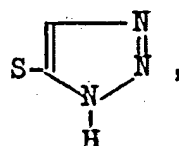
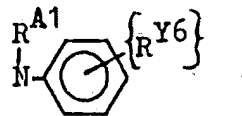
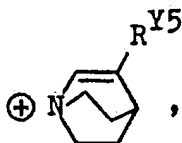
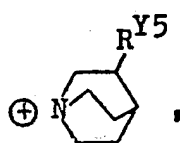


steht und das Zeichen (x) die Stelle der Bindung von Y an X bezeichnet, wobei R^{Y1} für $\text{CO}-\text{O}-R^{Y3}$, $\text{CO}-R^{Y4}$ oder



R^{Y2} für Wasserstoff, Alkyl-CO-O, Hydroxyl,

Pyridinium, Aminopyridinium, Azido, Cyano, Thiocarbamoylthio, Carbamoyl, alkylsubstituiertes Carbamoyl, Carbamoyloxy, Alkylcarbamoylalkoxy, Alkoxy-carbamoyl, S-Aryl, S-Hetaryl oder

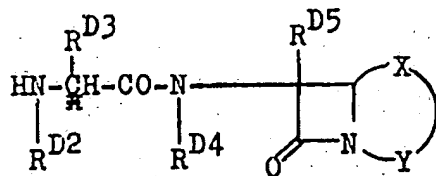


, die gegebenenfalls Substituenten tragen,

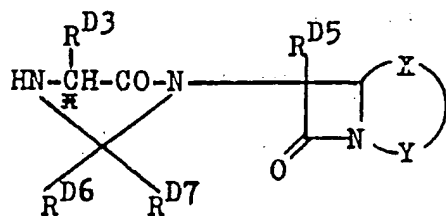
steht, wobei $\text{CO}-\text{O}-R^{Y3}$ eine beliebige Estergruppe darstellt oder aber R^{Y3} ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder ein Elektronenpaar bezeichnet, so daß in letzterem Fall die Verbindungen der Formeln II und IV Anionen darstellen, zu denen ein beliebiges, mit der in Anspruch 1 formulierten Bildungsreaktion der Verbindungen der Formeln I bzw. II und IV verträgliches Kation, wie Na^+ , insbesondere ein physiologisch verträgliches Kation, gehört, wobei R^{Y4} eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe bezeichnet, wobei R^{Y5} für Wasserstoff, Hydroxyl, Methyl oder höheres Alkyl steht, wobei $\{R^{Y6}\}$ für Hydroxyl, Amino oder $\text{NH}-R^{A1}$, welche gegebenenfalls geschützt sind, oder für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Acetylamo, Carboxy, Carboxymethyl, Carboxyalkyl, die Substituenten tragen können, steht, wobei die Klammern $\{ \}$ Mono-, Di- oder Multisubstitution bedeuten,

wobei R^{A1} für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder anderes Alkyl, gewünschtenfalls Substituenten tragend, oder eine Schutzgruppe steht und der Stern * ein Chiralitätszentrum kennzeichnet, wobei die Verbindungen der Formel II in den jeweils möglichen Konfigurationen R und S, oder in beliebigen Gemischen daraus, vorliegen können.

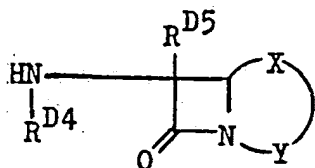
3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß β -Lactame der allgemeinen Formel X eingesetzt werden, welche die in den Formeln VII bis IX



VII



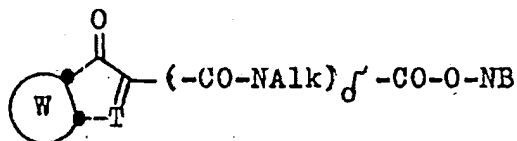
VIII



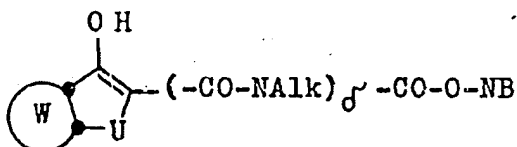
IX

angegebene spezielle Bedeutung haben und worin R^{D6} und R^{D7} Methyl, Ethyl oder höheres Alkyl repräsentieren und die Substituenten R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} und R^{D5} sowie die Gruppen X und Y die in Anspruch 2 formulierte Bedeutung haben, wobei der Stern * in den Formeln VII und VIII Chiralitätszentren kennzeichnet und diese Verbindungen in den jeweils möglichen Konfigurationen R und S, oder in beliebigen Gemischen daraus, vorliegen können.

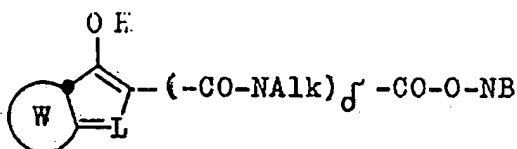
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel V eingesetzt werden, welche an gegebenenfalls vorhandenen reaktiven Gruppen, wie Carboxyl, sofern diese die Bildung der Verbindungen der Formeln I und/oder V quantitativ stören können, geschützt sind.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel V eingesetzt werden, welche, bis auf die erforderlichenfalls gemäß Anspruch 4 hinzuzufügenden Schutzgruppen, die in den nachfolgenden Formeln Va 1 bis Vz



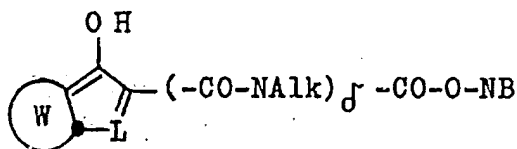
Va1



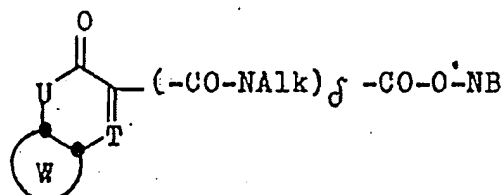
Va11



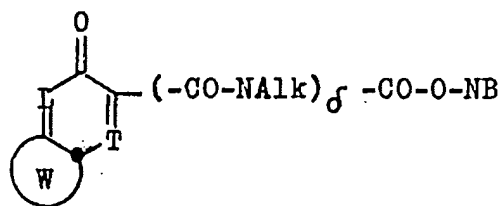
Va12



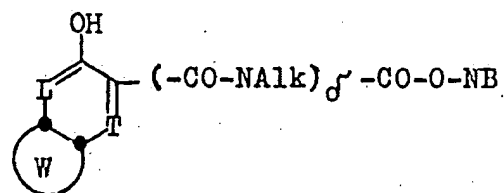
Va13



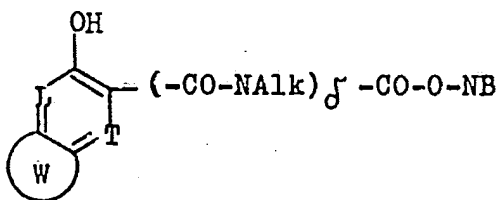
Vb1



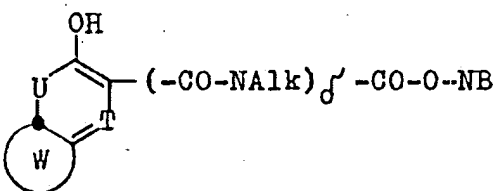
Vb2



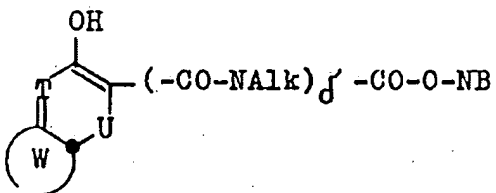
Vb21



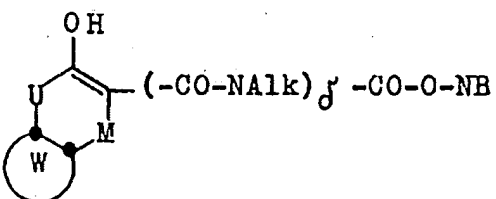
Vb22



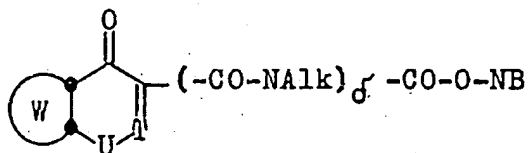
Vb23



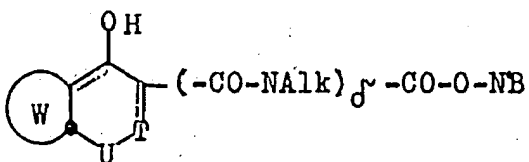
Vb24



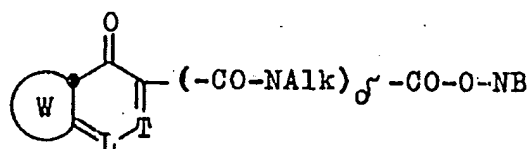
Vb25



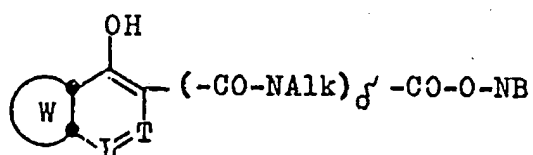
Vc1



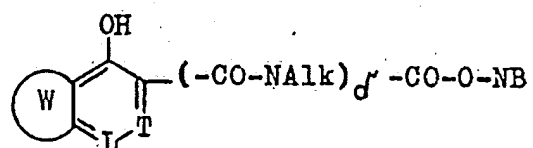
Vc11



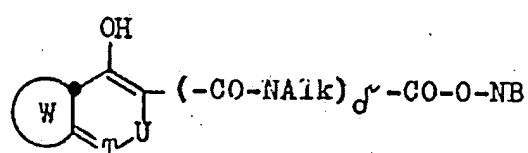
Vc2



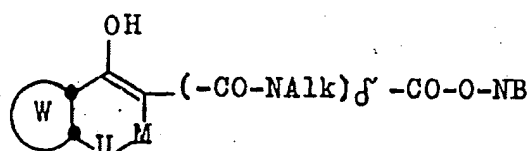
Vc21



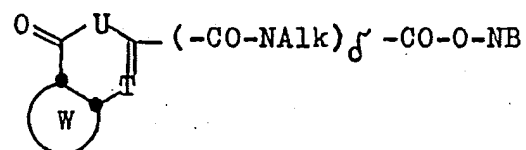
Vc22



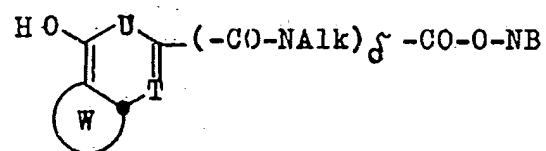
Vc23



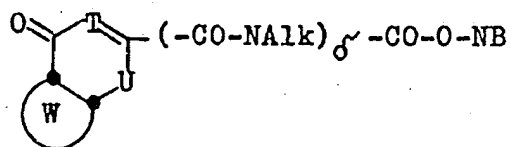
Vc24



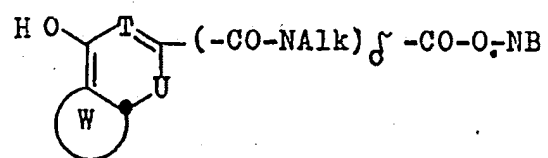
Vd1



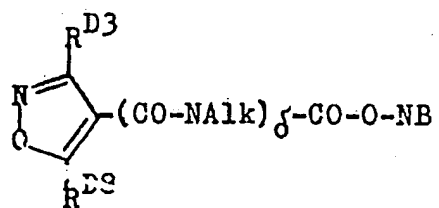
Vd11



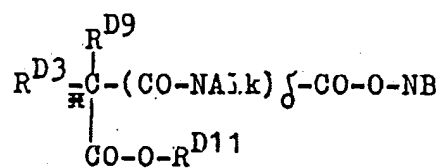
Vd2



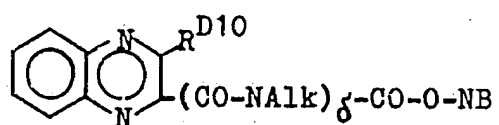
Vd21



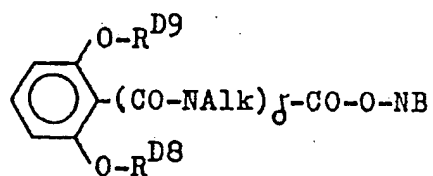
Vj



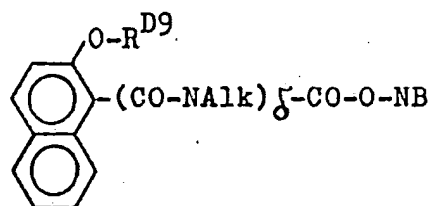
Vk



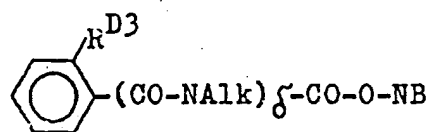
VI



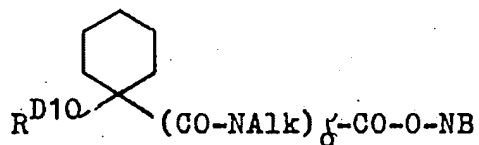
Vm



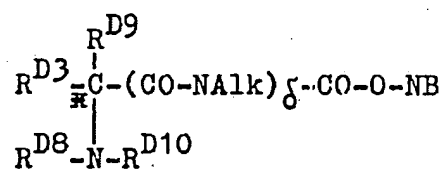
Vn



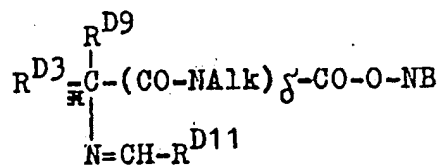
Vo



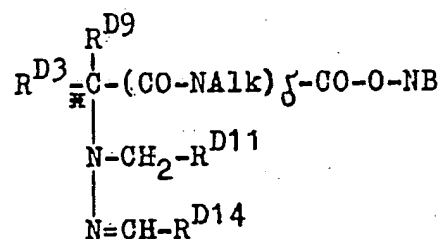
Vp



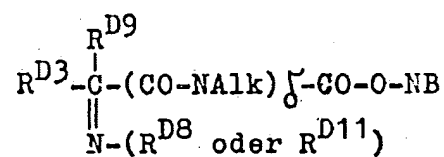
Vq



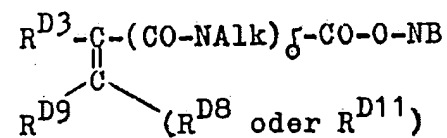
Vr



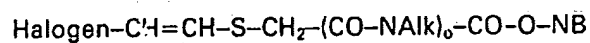
Vs



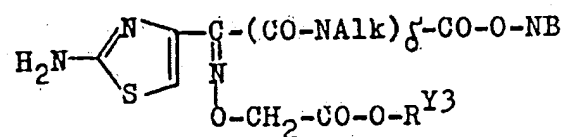
Vt



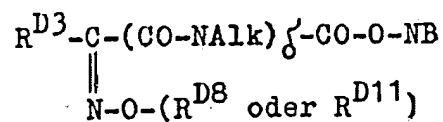
Vu



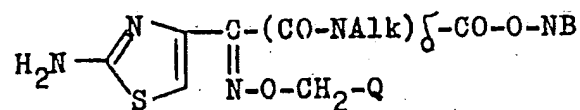
Vv



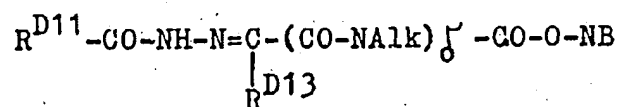
Vw



Vx

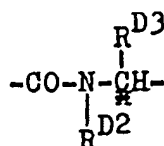


Vy



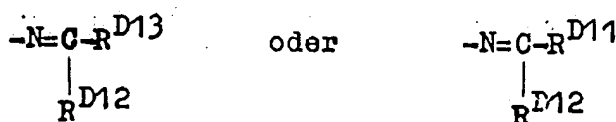
Vz

angegebene spezielle Struktur haben und worin NB die in Anspruch 1 beschriebene Bedeutung hat, worin des weiteren -CO-NAlk- für

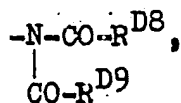


steht, die Substituenten R^{D2} und R^{D3} sowie der Stern * die in Anspruch 2 formulierte Bedeutung haben und das Symbol δ (Kronecker-Delta) den Wert Null oder Eins annehmen kann, so daß demgemäß die Gruppe $-CO-NAlk$ abwesend ($\delta = 0$) oder anwesend ($\delta = 1$) ist, wobei jedes der in den Formeln Va 1 bis Vz verwendeten Symbole T und L für die Atome N und C steht, wobei letzteres auch Substituenten tragen kann, wobei jedes der Symbole M und U das Atom O oder die Atomgruppe

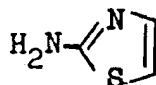
repräsentiert, in der R^{A1} insbesondere Wasserstoff, aber auch Methyl, Ethyl oder anderes Alkyl, welche alle Substituenten tragen können, oder eine Schutzgruppe bedeutet, wobei das Symbol • ein N- oder C-Brückenatom oder, falls der mit W bezeichnete Cyclus abwesend ist, ein N- oder C-Atom bezeichnet, welches auch Substituenten tragen kann, wobei R^{D8} und R^{D9} für die Gruppen



steht, außerdem jedoch R^{D8} und R^{D9} genau wie R^{D12} und R^{D13} sowohl Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Hetaryl, die Substituenten tragen können, als auch Azido, Amino, Hydroxy oder Carbonyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Alkoxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl bedeuten, wobei des weiteren R^{D10} für Hydroxy, $O-R^{D8}$, Amino, $-NH-R^{D8}$, $NH-CO-R^{D8}$ oder $NR^{D8}R^{D9}$,



$CO-OH$ oder SO_2-OH , erforderlichenfalls geschützt, steht, wobei R^{D11} und R^{D14} für Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy- oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl, S-Hetaryl, welche alle Substituenten tragen können, Cyano oder



steht, wobei das Symbol Q einen, der in den Formeln Va 1 bis Vz angegebenen, an der Gruppe $O-NB$ befindlichen Reste bedeutet, wobei R^{Y1} und R^{Y3} die in Anspruch 2 erklärte Bedeutung haben und wobei schließlich der in den Formeln Va 1 bis Vd 32 mit W bezeichnete Ring anwesend sein kann, aber nicht sein muß und, wenn er anwesend ist, für ein mono- oder mehrcyclisches Aryl oder Hetaryl, welches ganz oder partiell hydriert sein kann und/oder auch Substituenten trägt, steht.

6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formeln V, Va 1 bis Vz und VII bis X Verwendung finden, in denen Schutzgruppen Reste wie Trialkylsilyl bzw. Trimethylsilyl bedeuten.
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung der Carbonsäureaktivester mit β -Lactamen zu β -Lactamantibiotika in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dioxan, Wasser oder in einem Mehrphasensystem, bestehend aus Wasser und organischen Lösungsmitteln, bei Temperaturen zwischen $-20^\circ C$ und $60^\circ C$, je nach Wahl der Lösungsmittel und nach thermischer Empfindlichkeit der zur Reaktion gebrachten Komponenten, vorgenommen wird.
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung der Carbonsäureaktivester mit β -Lactamen zu β -Lactamantibiotika so vorgenommen wird, daß die N- und/oder $CO-O$ -geschützten β -Lactamantibiotika der Formeln II und IV nur in situ auftreten und am Ende der Reaktion die schutzgruppenfreien β -Lactamantibiotika vorliegen.
9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäureaktivester der Formeln V und Va 1 bis Vz Verwendung finden, die durch Umsetzung von Carbonsäuren der

Formel $A-CO-OH$, worin A die in den vorangegangenen Ansprüchen erklärte Bedeutung hat, mit N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximido, abgekürzt $Cl-CO-O-NB$, worin NB die in Formel VIa beschriebene Bedeutung hat, oder durch Umsetzung von Carbonsäuren $A-CO-OH$ oder geeigneten reaktiven Derivaten der allgemeinen Formel $A-CO-E$, worin E für eine Abgangsgruppe wie Halogen oder Azido steht, mit der Verbindung $HO-NB$ oder einem geeigneten Derivat $J-O-NB$, worin J eine Schutzgruppe wie Trimethylsilyl oder eine Abgangsgruppe, wie ein Metallatom, bezeichnet und wobei unter $HO-NB$ das N-(Hydroxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid zu verstehen ist, hergestellt worden sind.

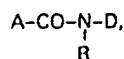
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäureaktivester der Formeln V und Va 1 bis Vz Verwendung finden, die durch Umsetzung von Carbonsäuren der Formel $A-CO-OH$ mit $Cl-CO-O-NB$ in Gegenwart eines tertiären Amins und/oder geeigneter quartärer Ammoniumhydroxide, wie Trimethylbenzylammoniumhydroxid bzw. für eine beschleunigte Umsetzung in Gegenwart zusätzlicher katalytischer Mengen eines supernucleophilen Amins, wie 4-N,N-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, N-Methylimidazol oder Diazobicyclo[5,4,0]-undecen hergestellt worden sind.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß Carbonsäureaktivester der Formeln V und Va 1 bis Vz Verwendung finden, die nach der Umsetzung von Carbonsäuren mit $Cl-CO-O-NB$ isoliert und gewünschtenfalls gereinigt und danach mit β -Lactamen zu β -Lactamantibiotika umgesetzt oder ohne vorherige Isolierung, also in situ, mit β -Lactamen zu β -Lactamantibiotika der Formeln I, II und IV umgesetzt werden.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die so hergestellten N- und/oder CO-O-geschützten β -Lactamantibiotika der Formeln I, II und IV isoliert und gewünschtenfalls reinigt und danach die erwähnten Schutzgruppen abspaltet oder die Abspaltung der Schutzgruppen in situ durchführt oder wie bei β -Lactamantibiotika, die durch Umsetzung von β -Lactamen der Formel VIII entstanden sind, durch geeignete Wahl des Reaktionsmediums im Verlauf der Reaktion der Carbonsäureaktivester mit den β -Lactamen herbeiführt und anschließend die β -Lactamantibiotika gewünschtenfalls in ihre nichttoxischen, physiologisch verträglichen Salze überführt oder aus den gegebenenfalls erhaltenen Salzen gewünschtenfalls die freien Säuren herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

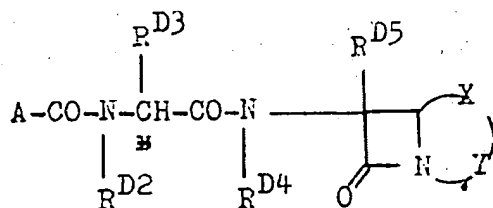
Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von β -Lactamantibiotika, insbesondere der im Titel genannten Verbindung, die als Arzneimittel in der Medizin eingesetzt werden. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

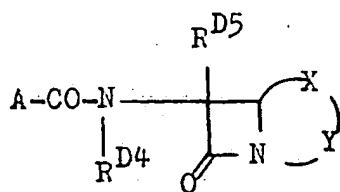
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß β -Lactamantibiotika der allgemeinen Formel I



worin D einen den β -Lactamkörper enthaltende Rest, R einen Substituenten und A-CO die Acylkomponente einer Carbonsäure bezeichnet, die eine oder mehrere Hydroxyl- und/oder sekundäre Aminogruppen trägt, auf vielfältige Weise hergestellt werden können. Das betrifft insbesondere β -Lactamantibiotika der Formeln II und IV und die damit erfaßten Realisierungen des

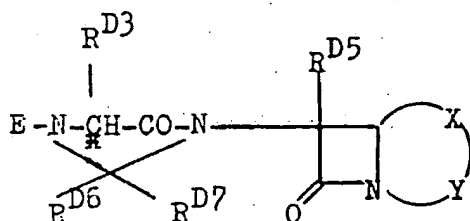




IV

Substituenten D. Typische Substituenten in den Formeln I, II und IV sind beispielsweise Wasserstoff für R, R^{D2}, R^{D4} und R^{D5}, Phenyl für R^{D3}, Schwefel für X und die Gruppe (x)-C(-CH₃)₂-CH-CO-OH für Y, wobei (x) die Stelle der Bindung von Y an X bezeichnet. Die Acylkomponente A-CO kann einer in weiten Bereichen frei wählbaren Carbonsäure A-CO-OH entstammen. Die Synthese von Verbindungen der Formel I, II und IV erfordert zumeist aktivierte Acylkomponenten A-CO-G, wie sie sich aus den Carbonsäuren A-CO-OH oder anderen geeigneten Carbonsäurederivaten herstellen lassen. Im allgemeinen müssen jedoch zuvor die darin vorhandenen Hydroxy- und/oder Aminogruppen geschützt werden. Eigentlich wäre dann in der Bezeichnungsweise zwischen dem ungeschützten und dem geschützten Res. A zu unterscheiden. Vereinfachend wird hier jedoch generell A bzw. A-CO-G geschrieben, wobei G eine beliebige aktivierende Gruppe bezeichnet. Bei der aktivierten Acylkomponente A-CO-G kann es sich demzufolge beispielsweise um Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride, einfache oder gemischte Anhydride, Säureazide (G:N₃) oder sogenannte aktivierte Ester handeln. Schließlich setzt man die aktivierten Acylkomponenten A-CO-G mit einer β-Lactamkomponente der allgemeinen Formel E-N-D oder E-N-D, worin R^{D2}, R^{D4} und D

die zuvor erläuterte Bedeutung haben und E für Wasserstoff oder eine geeignete Abgangsgruppe steht, oder mit einer β-Lactamkomponente der allgemeinen Formel III zu β-Lactamantibiotika der Formeln I,

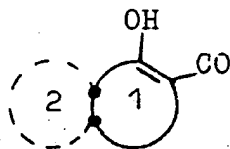


II.

II oder IV, bzw. deren an den Amino- und/oder Hydroxygruppen der Acylkomponenten A-CO geschützten Derivaten, um. Im letzten Schritt werden, wenn nötig, die Schutzgruppen entfernt.

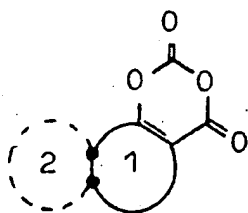
Bei der Herstellung pharmazeutisch bedeutsamer β-Lactamantibiotika scheitert die Säurehalogenidmethode (G: Halogen) oft an der Empfindlichkeit der jeweiligen speziellen Carbonsäure A-CO-OH gegenüber typischen Halogenierungsmitteln wie beispielsweise Thionylchlorid. Auch die Darstellung der Säureazide ist häufig nur auf sehr umständliche Weise möglich, und einer technischen Anwendung derselben sind enge Grenzen gesetzt, beispielsweise aufgrund eventueller Explosionsgefahr bei Isolierung der Azide. Die Anwendung von Mischanhydridverfahren führt zur unerwünschten Bildung von Nebenprodukten, insbesondere von Urethanen. Viele Aktivestermethoden hingegen erfordern beispielsweise das gesundheitsschädigende N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), und Ester des N-Hydroxysuccinimids (HO-Su) weisen oft nur geringe Lagerstabilität auf. Sie sind damit technisch ebenfalls nachteilig. Darüber hinaus wurden bei der Herstellung von N-Hydroxysuccinimidestern A-CO-O-Su unerwünschte Nebenreaktionen beobachtet. Schließlich hat man auch schwer abtrennbare Harnstoffe als unerwünschte Nebenprodukte der Aktivestherstellung zu erwarten, oder die bei der β-Lactamantibiotika-Herstellung anfallende Hydroxyverbindung G-H läßt sich nur auf sehr umständliche Weise von den Produkten der Formeln I, II und IV trennen. Eine Ursache derartiger Schwierigkeiten ist in der besonderen Empfindlichkeit der β-Lactame, mitunter auch der speziellen Carbonsäuren A-CO-OH und ihrer Derivate, zu sehen.

Bei der Herstellung solcher Verbindungen der Formeln I, II und IV, die dadurch gekennzeichnet sind, daß ihre Acylkomponente A-CO die folgende spezielle Struktur hat



in der die Ringe 1 und 2 beliebige gegebenenfalls substituierte Carbo- oder Heterocyclen darstellen,

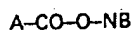
der Ring 2 aber nicht anwesend sein muß, besteht auch die Möglichkeit, aus den Carbonsäuren mit Phosgen oder Chlorameisensäureestern innere Anhydride der Struktur



zu bilden. Diese werden dann als aktivierte Acylkomponenten genau wie die Verbindungen der Formel A-CO-G direkt mit β -Lactamkomponenten der Formeln E-N-L, E-N-D oder der Formel III zu β -Lactamantibiotika der Formeln I, II oder IV umgesetzt

(siehe DE 2362279 C2 und DO 2416449). Nachteilig ist hier die Notwendigkeit des direkten Einsatzes stark toxischer Reagenzien, wie Phosgen oder Chlorameisensäureester, bei der β -Lactamantibiotikaherstellung, da die inneren Anhydride oft schlecht lagerfähige Produkte sind, also schnell weiter verarbeitet werden müssen, so daß sich ihre Synthese nicht von der eigentlichen β -Lactamantibiotikaherstellung trennen läßt.

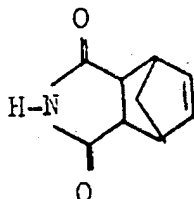
Es ist auch bekannt, daß bestimmte Aktivester der allgemeinen Formel



V

darstellbar sind, wobei

H-NB das in Formel VI angegebene 5-Norbornen-2,3-dicarboximid ist.



VI

In den bisher bekannten Verfahren der Herstellung von NB-Aktivester der allgemeinen Formel V wird von Carbonsäuren A-CO-OH und der N-Hydroxyverbindung HO-NB ausgegangen (Fujino, M. et al.: Chem. Pharm. Bull. 22 [1974], 1857). Unbekannt sind jedoch Aktivester von an Hydroxy- und/oder Aminogruppen ungeschützter Carbonsäuren. Insbesondere sind jene Aktivester dieser Art unbekannt, die sich für die Herstellung pharmazeutisch bedeutsamer β -Lactamantibiotika einsetzen lassen, und damit sind auch die Konsequenzen des Einsatzes derartiger Aktivester bei der β -Lactamantibiotikaherstellung unbekannt.

Ziel der Erfindung

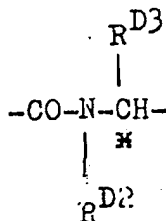
Das Ziel besteht darin ein Verfahren zu finden, wonach unter milden Bedingungen und bei Verwendung von in der β -Lactamantibiotika-Herstellung üblichen Lösungsmitteln bestimmte Carbonsäureaktivester des Typs A-CO-O-NB, vorzugsweise ohne Isolierung (also in situ), zu β -Lactamantibiotika A-CO-N-D oder A-CO-N-D umgesetzt werden können. Hydroxy- und/oder

sekundäre Aminogruppen sollen dabei in den Carbonsäureaktivestern nach Möglichkeit ungeschützt vorliegen können. Die bei der Umsetzung frei werdende Aktivierungskomponente HO-NB und/oder ihre Derivate sollen von geringer Toxizität sein, sich leicht aus dem Reaktionsgemisch abtrennen und damit möglichst wiedergewinnen und nach Aufbereitung erneut einsetzen lassen. Nebenprodukte sollen nur in geringer Menge auftreten und, wenn sie auftreten, sich dann ebenfalls leicht vom gewünschten Produkt abtrennen lassen, ggf. vorhandene Schutzkomponenten der β -Lactame wie auch der Carbonsäurekomponente sollen die Reaktion nicht wesentlich stören, so daß schließlich eine hohe Ausbeute an Reinprodukt des gewünschten β -Lactamantibiotikums erzielt werden kann. Dieses Ziel soll dadurch erreicht werden, daß chemisch neue Carbonsäureaktivester A-CO-O-NB Verwendung finden, die sich auf solche Weise herstellen lassen, daß unter milden thermischen Bedingungen und in einem milden Milieu, bestehend aus üblichen Lösungsmitteln, gearbeitet werden kann und daß sich schließlich die Lösungsmittel so wählen lassen, daß eine Isolierung der Aktivester A-CO-O-NB vor deren weiterer Umsetzung zu β -Lactamantibiotika nicht erforderlich ist. Das Verfahren soll sich insgesamt durch chemische Einfachheit und ökonomische Effektivität auszeichnen.

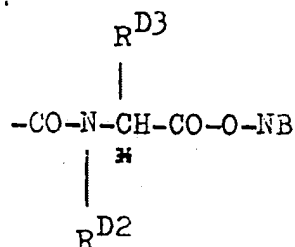
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, mittels eines neuen Verfahrens β -Lactamantibiotika der allgemeinen Formeln I, II und IV aus Carbonsäureaktivestern A-CO-O-NB der Formel V und β -Lactamkomponenten der Formeln E-N-D, E-N-D oder der

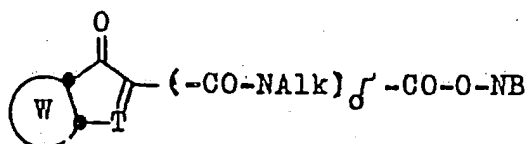
Formel II herzustellen, wobei die Substituenten die zuvor erklärte Bedeutung haben und A für einen gegenüber A-CO-O-NB unter den Bildungsbedingungen dieses Carbonsäureaktivesters wie auch der β -Lactamantibiotika weitgehend inerten, ansonsten jedoch beliebigen Rest, wie beispielsweise Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Hetaryl, die gegebenenfalls substituiert sind, steht. Des weiteren können die mit der Formel V allgemein angegebenen Carbonsäureaktivester die in den Formeln Va 1 bis Vz beschriebene spezielle Struktur haben. Darin steht die mit -CO-NAik bezeichnete Gruppe für



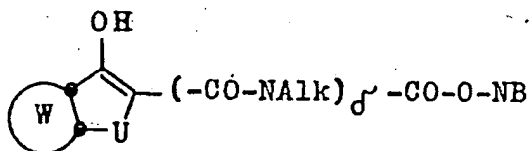
Das Symbol δ (Kronecker-Delta) kann die Werte 0 und 1 annehmen, so daß $(-\text{CO}-\text{NAlk})_{\delta} = 1-\text{CO}-\text{O}-\text{NB}$ gleichbedeutend mit $-\text{CO}-\text{NAlk}-\text{CO}-\text{O}-\text{NB}$ ist und für



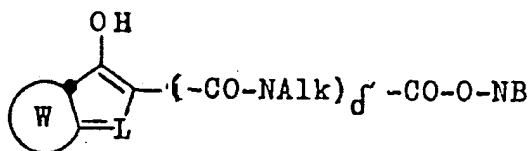
steht, während $(\text{CO}-\text{NAlk})_{\delta}-\text{CO}-\text{O}-\text{NB}$ lediglich $-\text{CO}-\text{O}-\text{NB}$ entspricht. In der die Abkürzung $-\text{CO}-\text{NAlk}-$ erläuternden Formel bzw. in den Formeln II bis IV steht R^{D2} für Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe und R^{D3} für Phenyl oder anderes Aryl, Hetaryl, speziell Thienyl, Hydroxy- oder Amino-Aryl oder -Hetaryl, insbesondere p-Hydroxyphenyl und 2-Amino-thiazolyl, des weiteren für



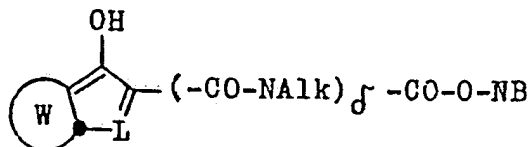
Va1



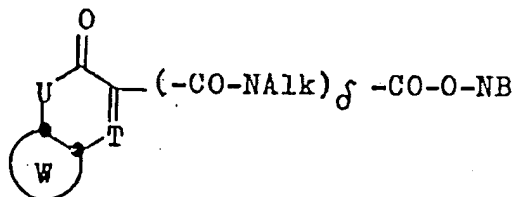
Va11



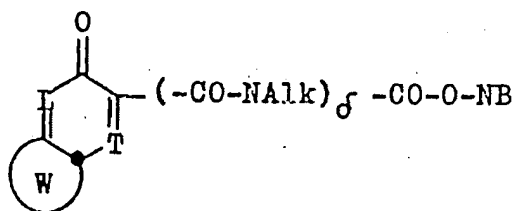
Va12



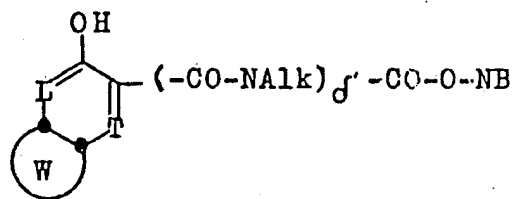
Va13



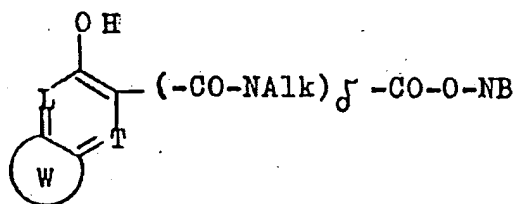
Vb1



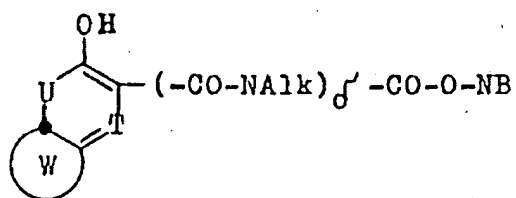
Vb2



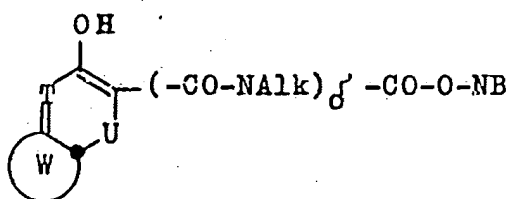
Vb21



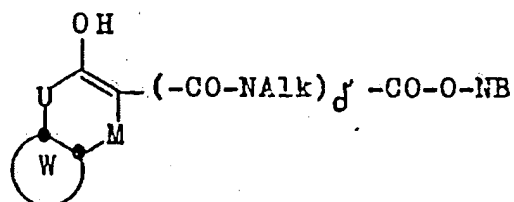
Vb22



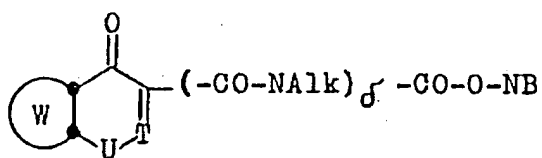
Vb23



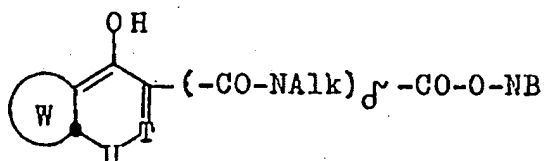
Vb24



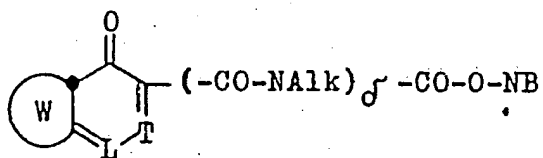
Vb25



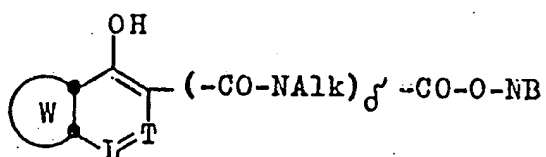
Vc1



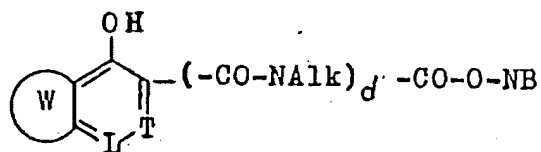
Vc11



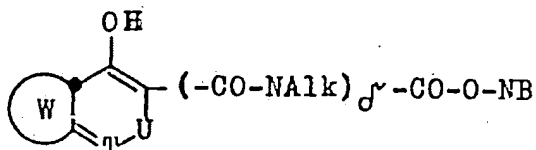
Vc2



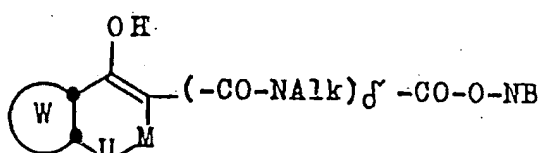
Vc21



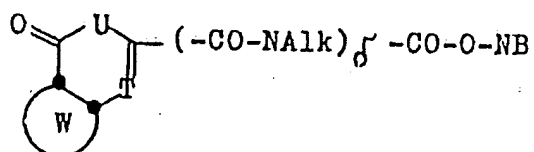
Vc22



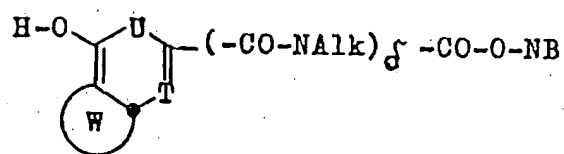
Vc23



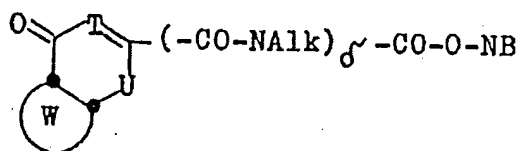
Vc24



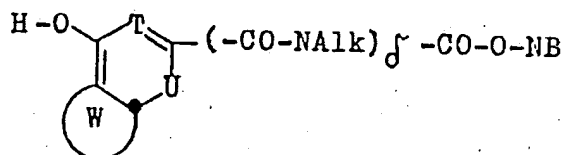
Vd1



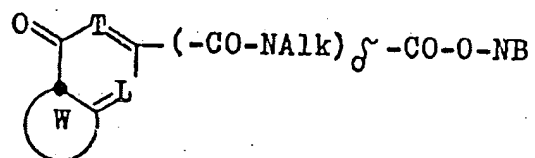
Vd11



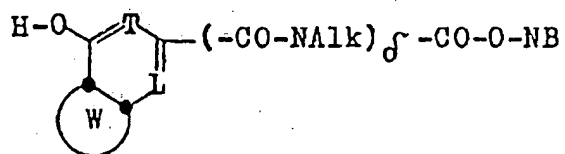
Vd2



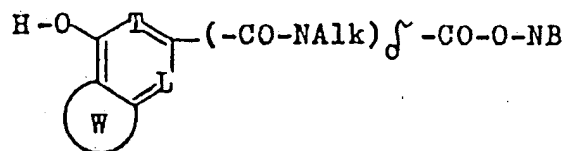
Vd21



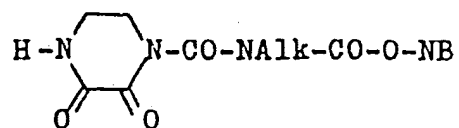
Vd3



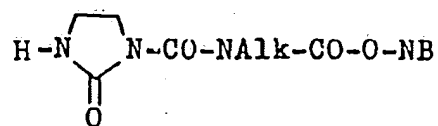
Vd31



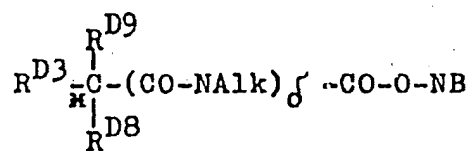
Vd32



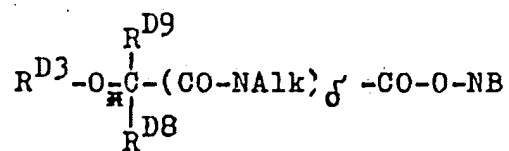
Ve



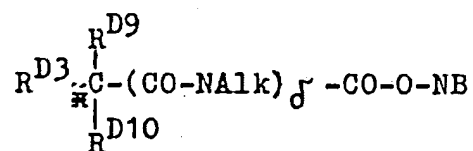
Vf



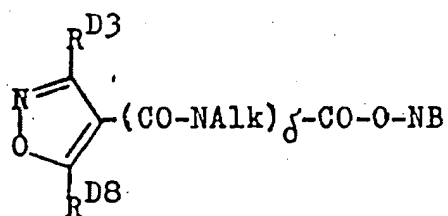
Vg



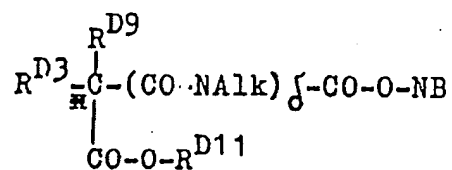
Vh



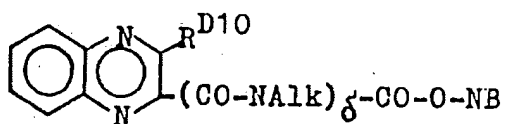
Vi



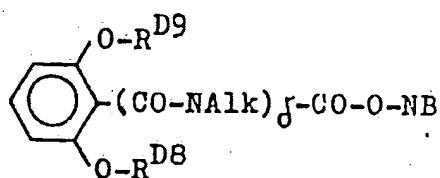
Vj



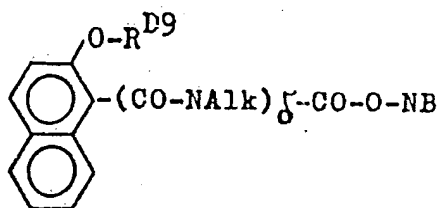
Vk



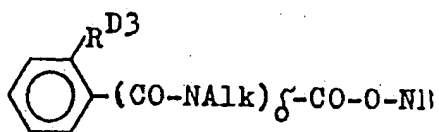
Vi



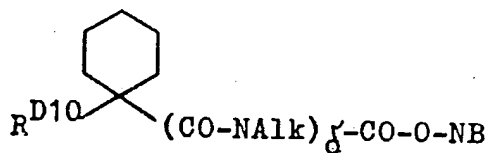
Vm



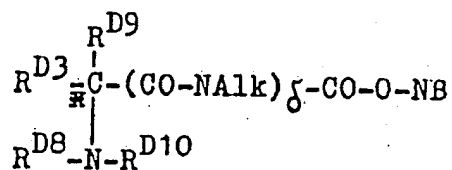
Vn



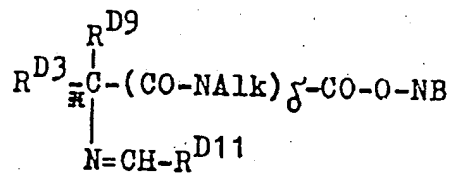
Vo



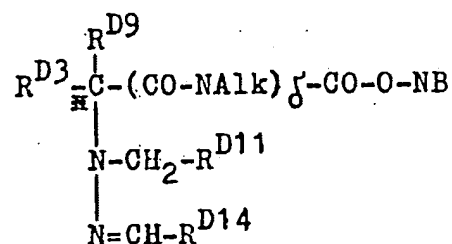
Vp



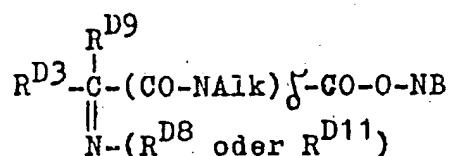
Vq



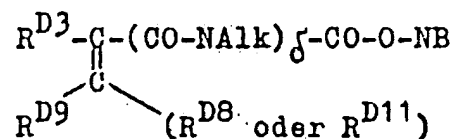
Vr



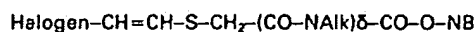
Vs



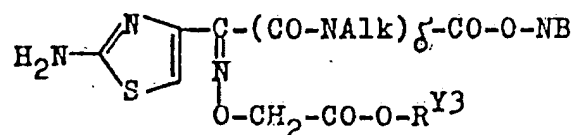
Vi



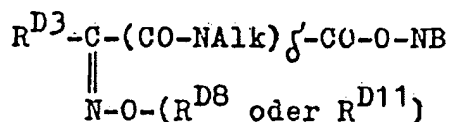
Vu



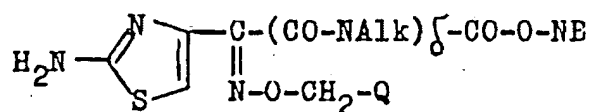
Vv



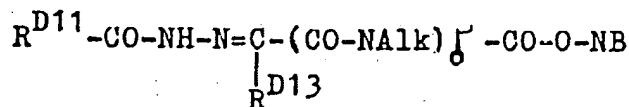
Vw



Vx



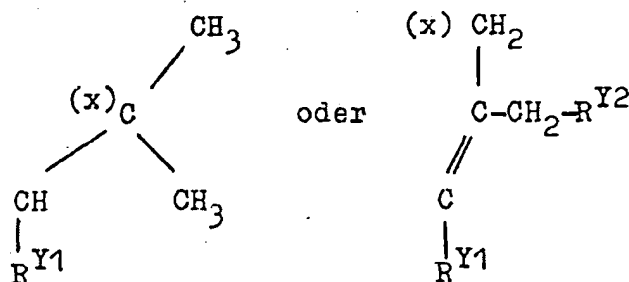
Vy



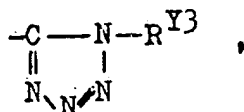
Vz

Cyclohexenyl und Cyclohexadienyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-chlorphenyl, -O-Aryl, -O-Hetaryl, -S-Aryl, -S-Hetaryl, welche alle gegebenenfalls Substituenten tragen können.

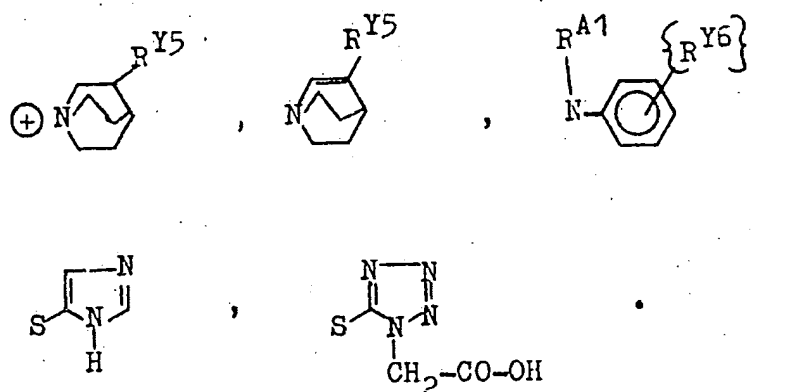
Das Symbol R^{D4} bezeichnet Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe und R^{D5} steht für Wasserstoff, Alkyl oder O-Alkyl. In der allgemeinen Formel III stehen R^{D6} und R^{D7} für Methyl, Ethyl oder höheres Alkyl. Stellvertretend für S, O, SO, SO_2 oder CH_2 wurde in den Formeln II bis IV das Symbol X geschrieben und Y steht für



worin das Zeichen (x) die Stelle der Bindung von Y an X bezeichnet. Hier hat R^{Y1} die Bedeutung von $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{\text{Y3}}$, $-\text{CO}-\text{R}^{\text{Y4}}$ oder



und R^{Y2} bedeutet Wasserstoff, Alkyl-CO-O-, Hydroxyl, Pyridinium, Aminopyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Thiocarbamoylthio, -S-Aryl oder -S-Hetaryl, Carbamoyl, alkylsubstituiertes Carbamoyl, Alkylcarbamoyl-alkoxy, Alkylcarbamoyl oder



Die genannten Gruppen können auch zusätzliche Substituenten tragen. Die Gruppe $\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{\text{Y3}}$ stellt eine beliebige Estergruppe dar, oder R^{Y3} bezeichnet ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder ein Elektronenpaar. In letzterem Fall handelt es sich bei den Verbindungen der Formeln II und IV um Anionen. Dazu kann ein beliebiges Kation, insbesondere ein physiologisch verträgliches, wie Na^+ , oder ein mit der zuvor beschriebenen Bildungsreaktion der β -Lactamantibiotika verträgliches Kation gehören. R^{Y4} ist eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe und R^{Y5} steht für Wasserstoff, Hydroxyl, Methyl oder höheres Alkyl, $\left\{ \text{R}^{\text{Y6}} \right\}$ bezeichnet Hydroxyl, Amino od. $-\text{NH}-\text{R}^{\text{A1}}$, welche gegebenenfalls geschützt sind, oder Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen, Acetylamino, Carboxy, Carboxymethyl, Carboxyalkyl, die zusätzliche Substituenten tragen können, wobei die Klammern $\{ \}$ für Mono-, Di- oder Multisubstituenten stehen. R^{A1} bedeutet eine Schutzgruppe oder Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder anderes Alkyl, auch cyclisches, beispielsweise Cyclopropyl, gewünschtenfalls Substituenten tragend. Der Stern * kennzeichnet in allen Fällen ein Chiralitätszentrum, und die Verbindungen können in den dazu jeweils möglichen Konfigurationen R und S oder in beliebigen Gemischen daraus vorliegen. In den Heterocyclen der Formeln Va 1 bis Vz bedeuten die Symbole -U- und -M- divalente Atome wie -O- und -S- oder die Atomgruppen

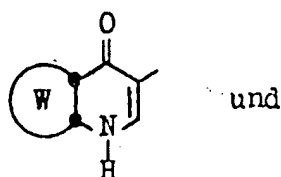
$>\text{N}-\text{R}^{\text{A1}}$ und $>\text{N}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{A1}}$, wobei R^{A1} in -U- und -M- nicht identisch sein muß, aber sein kann. Des weiteren können diese Atome oder Atomgruppen abwesend sein, so daß -U- und -M- lediglich die Bedeutung eines Bindungsstriches haben.

Die Symbole L und T stehen für die Atome N und C.

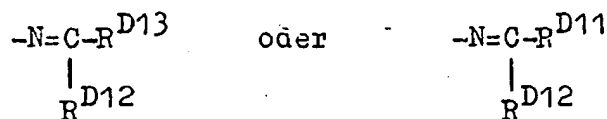
Die mit dem Punkt • bezeichneten Brückenatome stehen für $>\text{N}-$ oder

$>\text{C}=$ oder $-\text{C}-\text{R}^{\text{A2}}$, so daß der Ring W für Carbo- und Heterocyclen, insbesondere Aryl und Hetaryl,

auch ganz oder partiell hydriert und mit beliebigen Substituenten vom Typ R^{A2} versehen, steht. Der Ring W kann, aber er muß nicht anwesend sein. Dabei bezeichnet R^{A2} insbesondere Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkyl oder andere Substituenten. Für den Fall, daß in Formel Vc 1 bzw. Vc 2 das Symbol -U- für -NH-, -T- für =CH- und -L- für -N= steht, handelt es sich um die zwei tautomeren Formen desselben Heterocyclen, nämlich

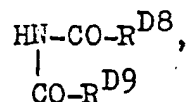


Schließlich können die mit Formel V allgemein angegebenen Aktivester auch die in den Formeln VI bis VZ spezifizierte Struktur haben. Darin stehen die allgemeinen Symbole R^{D8} und R^{D9} für die Gruppen

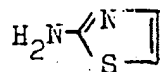


Außerdem können R^{D8} , R^{D9} , R^{D12} und R^{D13} sowohl Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Hetaryl, gewünschtenfalls substituiert, als auch Azido, Amino, Hydroxy oder Carbonyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Alkoxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl bedeuten.

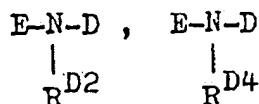
Des weiteren steht R^{D10} für Hydroxy, O- R^{D8} , Amino, NH- R^{D8} , NH-CO- R^{D8} oder NR D8 R D9 .



CO-OH oder SO₂-OH, alle erforderlichenfalls geschützt. R^{D11} und R^{D14} bezeichnen Wasserstoff, Phenyl, Hydroxy oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl, S-Hetaryl, Cyano oder



Das Symbol Q steht für einen der in den Formeln Va 1 bis Vz angegebenen, an der Gruppe O-NB befindlichen Reste. Erfindungsgemäß wird die gestellte Aufgabe dadurch gelöst, daß Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel V eingesetzt werden, wobei die zu ihrer Herstellung benötigte Aktivierungskomponente HO-NB auf bekannte Weise (Fujino, M., et al.: Chem. Pharm. Bull. 24 [1974], 1857) gewonnen wird. Die Aktivester werden mit β -Lactamkomponenten der allgemeinen Formeln

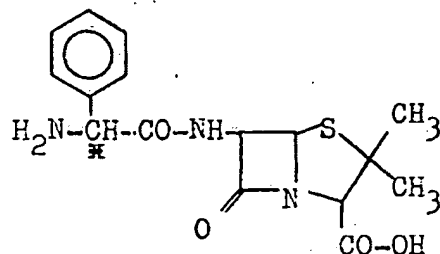


oder der Formel III zu β -Lactamantibiotika der Formeln I, II oder IV umgesetzt. Insbesondere können auch β -Lactamkomponenten der allgemeinen Formel

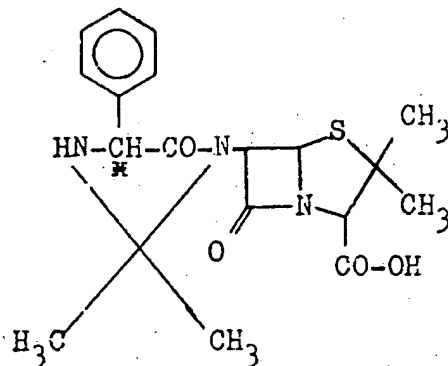


X

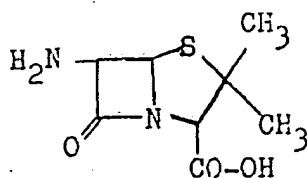
oder der Formeln Xa, Xb und Xc



Xa

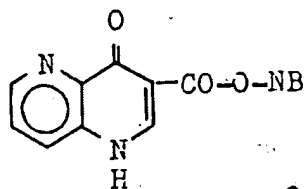


Xb

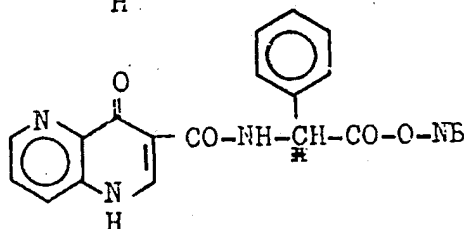


Xc

und Carbonsäureaktivester der Formeln Va oder Vb

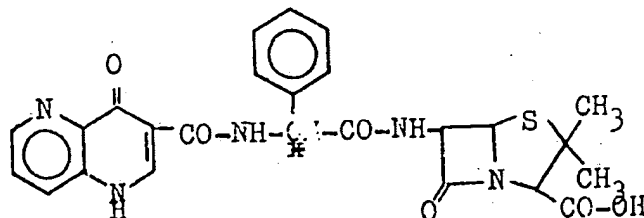


Va



Vb

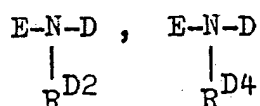
eingesetzt werden, so daß insbesondere das D-α-(4(1H)-1,5-naphthyridon-3-carboxamido)-benzylpenicillin der Formel Iaa 1



Iaa 1

bzw. dessen Tautomere entstehen. Alle in den Formeln angegebenen allgemeinen Symbole haben die zuvor erklärte Bedeutung. Die Umsetzung wird in organischen Lösungsmitteln, beispielsweise CH_2Cl_2 , Dioxan, oder in Wasser, bei Temperaturen zwischen -20°C und 60°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder in einem Mehrphasensystem, bestehend aus Wasser und organischen Lösungsmitteln, durchgeführt.

Die β -Lactamkomponenten der Formeln



oder der Formel III können in freier Form, als Hydrate oder allgemein als Solvate, silyliert oder als Salze, vorzugsweise des Natriums oder tertiärer Amine, eingesetzt werden. Dementsprechend und nach Wahl der Bedingungen der Aufarbeitung des Ansatzes erhält man die β -Lactamantibiotika in reiner Form, geschützt oder als Salze. Zur Reinigung des Produktes kann man sich der üblichen Methoden, wie Extraktion, Kristallisation, Chromatographie usw. bedienen.

Die Vorteile der Reaktionsführung über die speziellen Carbonsäureaktivester der Formeln V, Va, Vb, oder Va 1 bis 1/2 bestehen in deren hoher Reaktivität, die es beispielsweise erlaubt, auch Salze der β -Lactamkomponenten einzusetzen, in den guten Ausbeuten an β -Lactamantibiotika der Formeln I, II, IV und Iaa 1, der hohen Reinheit dieser Produkte, der weitestgehenden Vermeidung von Racemisierungen wie auch der Vermeidung des Auftretens von N-Acyl-Harnstoffen, und schließlich in der Möglichkeit, eine Ein-Schritt-Reaktion durchzuführen, das heißt, auf die Isolierung der Aktivester zu verzichten.

Die für die zuvor beschriebene Reaktion benötigten Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formeln (V, Va, Vb) können durch Umsetzung der Carbonsäure A-CO-OH oder eines aktivierten Derivates mit HO-NB in an sich bekannter Weise dargestellt werden. Es wurde gefunden, daß sich diese Aktivester überraschenderweise aber auch aus den Carbonsäuren und der Verbindung Cl-CO-O-NB in hoher Reinheit darstellen lassen. Dazu wird die für das gewünschte β -Lactamantibiotikum erforderliche Carbonsäure in einem inerten wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise Halogenkohlenwasserstoffe, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril und/oder Aromaten in Gegenwart von tertiären Aminen, wie Triethylamin, N-disubstituierten Anilinen, vorzugsweise in Pyridin, bei Temperaturen zwischen -20°C und 80°C , vorzugsweise zwischen -5°C und 0°C , mit N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid Cl-CO-O-NB umgesetzt. Die Reaktion läßt sich durch katalytisch wirkendes N,N-4-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder ein anderes supernucleophiles Amin, beispielsweise 4-Pyrrolidinopyridin (PPY), N-Methylimidazol oder Diazobicyclo[5,4,0]-undecen (DBU) beschleunigen. Die so gewonnenen Aktivester werden gegebenenfalls isoliert und gereinigt. Besonders vorteilhaft ist es, die Aktivester ohne vorherige Isolierung, also in situ, mit der gewünschten β -Lactamkomponente zum jeweiligen β -Lactamantibiotikum umzusetzen.

Weitere Vorteile der beschriebenen Führung der Reaktionen bestehen in der Erhaltung der absoluten Konfiguration der Carbonsäurekomponente A, falls dies erforderlich ist, sowie in der Vermeidung des gesundheitsschädigenden Dicyclohexylcarbodiimids und damit des eventuell entstehenden, schwer abtrennbaren Dicyclohexylharnstoffes. Die erfindungsgemäß hergestellten Carbonsäureaktivester sind, beispielsweise im Gegensatz zu N-Hydroxysuccinimidestern, in den meisten Fällen gut lagerfähige Produkte. Die für N-Hydroxysuccinimidester beschriebenen Nebenreaktionen wurden bisher nicht beobachtet.

Schließlich erweist sich die gute Löslichkeit der Aktivesterkomponente HO-NB in Wasser und in vielen organischen Lösungsmitteln bei der Isolierung der β -Lactamantibiotika als vorteilhaft. Die Antibiotika können bei geeigneter Wahl des Mediums selektiv ausgefällt werden, wobei HO-NB in Lösung verbleibt. Bei dem Einsatz von substituierten Phenolen als Aktivierungskomponente der Ester ist die Trennung weitaus schwieriger, da die Phenole im Allgemeinen schlechter als HO-NB wasserlöslich sind.

Ein weiterer Vorteil der beschriebenen Reaktionsführung besteht in der Gewinnung der Aktivester unter sehr milden Bedingungen, die es erlauben, nicht nur racemisierungsfrei zu arbeiten, sondern auch Aktivester besonders empfindlicher Carbonsäuren, beispielsweise der 6-Amino-penicillansäure oder der Tetracycline (hier durch Überführung der $-CO-NH_2$ -Gruppe in $-CO-O-NB$ [in mehreren Stufen]), herzustellen.

Ein ganz besonderer Vorteil des Verfahrens besteht darin, daß auch Carbonsäureaktivester Verwendung finden können, bei denen die Hydroxy- und/oder Aminogruppen des Carbonsäuregrundkörpers A ungeschützt, oder im Fall protonisierter Aminogruppen quasgeschützt, vorliegen können.

Die folgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung erläutern.

Beispiel 1

Die Herstellung einer Lösung von Carbonsäureaktivester kann nach einer der folgenden Vorschriften erfolgen:

a)

0,01 Mol Carbonsäure werden in trockenem Methylenchlorid suspendiert oder gelöst und mit mindestens 0,02 Mol Triethylamin oder Pyridin versetzt. Die bereits vorher oder erst jetzt auf 0°C gekühlte Lösung/Suspension wird tropfenweise mit 0,01 Mol $Cl-CO-O-NB$ pro umzusetzende Carboxylgruppe versetzt. Bei unter diesen Bedingungen reaktionsträgen Carbonsäuren kann die Zugabe von $Cl-CO-O-NB$ auch schneller erfolgen. Nach 30' bis 3 h ist die Reaktion meist beendet. Die Lösung/Suspension kann mit NaCl-gesättigter wäßriger Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet werden. Sie läßt sich dann direkt weiter verarbeiten (Ein-Topf-Verfahren), oder das Methylenchlorid wird abdestilliert, und die Carbonsäureaktivester werden isoliert und, gewünschtenfalls, durch Umkristallisation gereinigt.

b)

0,01 Mol Carbonsäure werden in trockenem Methylenchlorid suspendiert oder gelöst und mit mindestens 0,02 Mol N,N,N',N'-Tetramethylguanidin oder einer anderen geeigneten organischen Base versetzt. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung oder Suspension werden pro umzusetzende Carboxylgruppe 0,015 Mol $Cl-CO-O-NB$, gelöst in trockenem Methylenchlorid, tropfenweise hinzugegeben. Bei unter diesen Bedingungen reaktionsträgen Carbonsäuren kann die Zugabe auch schneller erfolgen. Nach Zugabe katalytischer Mengen von N,N'-Dimethylaminopyridin (DMAP) wird 30' bei 0°C und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird, nachdem es nötigenfalls filtriert wurde, mit NaCl-gesättigter wäßriger Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die so erhaltene Lösung des Carbonsäureaktivesters kann nun direkt der gewünschten Folgereaktion unterworfen werden (Ein-Topf-Verfahren) oder durch Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert und gewünschtenfalls durch Umkristallisation gereinigt werden.

c)

0,01 Mol der Carbonsäure werden in Methanol aufgenommen und mit mindestens 0,01 Mol einer 40% methanolischen Lösung von Trimethylbenzylammoniumhydroxid (Triton-B) versetzt. Die entstandene klare Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal mit wenig Dimethylformamid versetzt und daraufhin erneut bis zur Trockne eingeeengt. Das auf diese Art gewonnene Triton-B-Salz der Carbonsäure wird in trockenem Methylenchlorid gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 0,015 Mol $Cl-CO-O-NB$, ebenfalls gelöst in trockenem Methylenchlorid, umgesetzt. Die Reaktion ist meist nach 1-3 Stunden beendet. Die weitere Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt wie unter (a) oder (b).

Beispiel 2

Die Herstellung der β -Lactamkomponenten der allgemeinen Formel III oder der Formel Xb kann nach folgender Vorschrift erfolgen:

0,04 Mol α -Aminobenzylpenicillin in Form der wasserfreien Verbindung, als Trihydrat oder als Natriumsalz werden in 100 ml Aceton unter Zugabe von 0,06 Mol Triethylamin (bzw. 0,03 Mol bei Einsatz des zuvor erwähnten Na-Salzes) aufgeschlämmt und etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Dabei bildet sich eine homogene Lösung. Dann wird noch etwa eine weitere halbe Stunde gerührt.

Durch Ansäuern mit 2n oder konzentrierter HCl wird pH = 2,0 eingestellt, wobei sich die gebildete β -(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-penicillansäure (Hetacillin - Formel Xb) abscheidet.

Beispiel 3

0,005 Mol des Salzes einer Carbonsäure der Formel A-CO-OH mit einer organischen Base, beispielsweise N,N',N,N'-Tetramethylguanidin, werden nach Beispiel 1 in wasserfreiem Methylenchlorid mit $Cl-CO-O-NB$ zum Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel V, Va, Vb oder Va 1 bis Vz umgesetzt. Im Anschluß wird die fertige Lösung filtriert und wie folgt eingesetzt.

In 10 bis 15 ml H_2O werden 0,005 Mol Hetacillin-Natriumsalz, hergestellt nach Beispiel 2 und DE-PS 1445517, gelöst und auf 0°C gekühlt. Diese gekühlte Lösung wird in die auf -5°C bis 0°C gekühlte Methylenchlorid-Lösung des Carbonsäureaktivesters unter Rühren getropft, 30 min unter weiterem Rühren bei -5°C bis 0°C und danach 60 min bei Raumtemperatur gehalten.

Die organischen Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, dann filtriert und die Lösung unter Rühren bei Eiskühlung mit 2n HCl auf den pH-Bereich 2,0 bis 2,5 eingestellt. Das fertige Produkt fällt aus. Es wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen und getrocknet. Andernfalls wird nach einem der folgenden Beispiele aufgearbeitet.

Beispiel 4

0,01 Mol 6-[D(-)- α -aminophenylacetamido]-penicillansäure-Natriumsalz (Ampicillin), gelöst in etwa 20 ml H₂O, werden tropfenweise bei 0°C unter Rühren in eine Lösung von 0,01 Mol eines Carbonsäureaktivesters der Formel V, Va, Vb oder Va 1 bis Vz in Methylchlorid gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 30 bis 60 min unter Kühlung und anschließend mindestens 1 Stunde bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die Mischung oder Lösung wird anschließend bei Temperaturen bis 30°C im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in etwa 300 ml Eiswasser aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mit 2 n HCl auf pH = 2,0 bis pH = 3 eingestellt und 2- bis 3mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Der Extrakt wird mehrmals mit H₂O gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet.

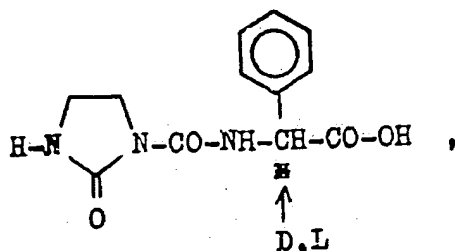
Man bestimmt den Säuregehalt des Extrakts und extrahiert daraus mit etwa 60 ml wäßriger Lösung der äquivalenten Menge Natriumbicarbonat. Die wäßrige Lösung wird bei 30 bis 40°C eingeeengt, der Rückstand mit Ethylether gewaschen und getrocknet. Man erhält auf diese Weise das Natriumsalz des gewünschten β -Lactamantibiotikums.

Beispiel 5

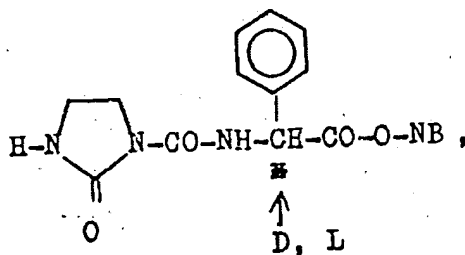
0,01 Mol des Trihydrats der 6-[D(-)- α -Amino-phenylacetamido]-penicillansäure werden in etwa 30 ml H₂O suspendiert und durch Zugabe von Triethylamin in Lösung gebracht. Diese Lösung wird wie die Lösung des Ampicillin-Natriumsalzes in Beispiel 4 behandelt. Die Aufarbeitung bis zum Natriumsalz des gewünschten β -Lactamantibiotikums erfolgt ebenfalls wie in Beispiel 4.

Beispiel 6

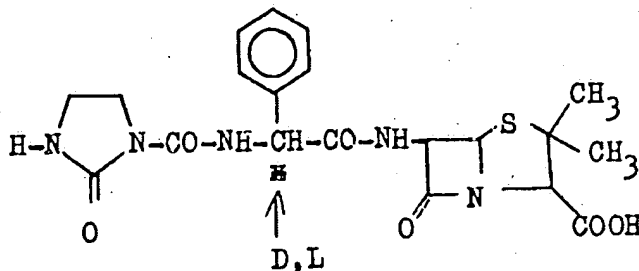
Eine Lösung von 2 mmol einer Carbonsäure, beispielsweise der Formel



in 50 ml Dichlormethan wird mit 4 mmol Pyridin versetzt und auf -8°C gekühlt. Unter Rühren und Kühlen werden 4 mmol Chlorameisensäure-N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximidester Cl-CO-O-NB, gelöst in 25 ml Dichlormethan, hinzugegeben, wobei die Temperatur nicht über -5°C ansteigen sollte. Nach Zugabe einer katalytischen Menge von 4-N,N-Dimethylaminopyridin wird eine halbe Stunde bei 0°C und anschließend bis zur Beendigung der Reaktion (das heißt 2 bis 70 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Lösung gegebenenfalls filtriert wurde, erfolgt die Isolierung des gebildeten Carbonsäureaktivesters A-CO-O-NB, bzw. bei Einsatz der oben angegebenen Carbonsäure die Isolierung des Aktivesters der Formel



durch Ausschütteln mit Wasser (Natriumchlorid gesättigt), mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (Natriumchlorid gesättigt) und nochmals Wasser. Die organische Phase wird nunmehr über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und fast bis zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird mit Hexan ausgefällt und getrocknet. (Die Schmelzpunkte und andere Daten der Verbindung und der Ausgangsstoffe entnimmt man der Tabelle 1.) Die weitere Umsetzung zum β -Lactamantibiotikum erfolgt nach Beispiel 4 oder 5. Ersetzt man darin das Ampicillin durch 6-Aminopenicillansäure, so erhält man mit der oben angegebenen Carbonsäure die Verbindung der Formel



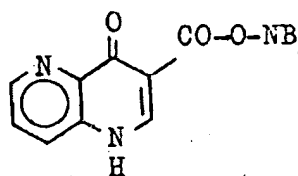
oder ihr Natriumssalz.

Beispiel 7

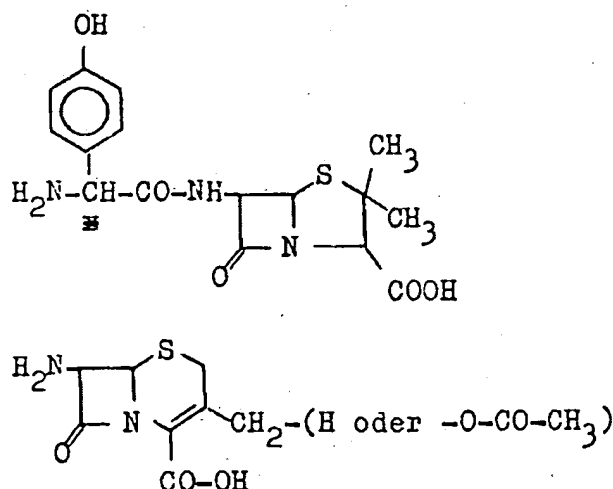
4 mmol Chloramelsensäure-N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximidester Cl-CO-O-NB werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und Kühlen (-8°C) tropfenweise zu einer Lösung von 2 mmol einer Carbonsäure, beispielsweise der in Beispiel 6 angegebenen, und 4 mmol Pyridin in 25 ml Tetrahydrofuran gegeben, wobei die Temperatur nicht über -5°C steigen sollte. Das Reaktionsgemisch wird mit einer katalytischen Menge 4-N,N-Dimethylaminopyridin versetzt und eine halbe Stunde bei 0°C und anschließend bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Bildung des Aktivesters gerührt. Nach Zugabe von etwa 10 ml Wasser und Beendigung der Gasentwicklung wird das Gemisch nochmals auf 5°C gekühlt. 3 mmol 6-Aminopenicillansäure-triethylammoniumsalz, gelöst in 80%igem Tetrahydrofuran, werden nun zum Reaktionsgemisch getropft. Es wird eine halbe Stunde bei 5°C und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, etwa 40 ml Wasser hinzugefügt und das organische Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Man überschichtet den verbleibenden wäßrigen Rückstand mit Essigsäureethylester und säuert mit verdünnter Salzsäure unter Rühren und Kühlen auf $\text{pH} = 3$ an. Die Essigsäureethylester-Phase wird abgetrennt und die saure wäßrige Phase noch 2mal mit frischem Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Penicillin-derivat erhält man nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels. Die Aufarbeitung kann ebenfalls nach Filtration und Abdestillieren des organischen Lösungsmittels aus dem Reaktionsansatz durch Ansäuern des wäßrigen Rückstandes mit verdünnter Salzsäure auf $\text{pH} = 3$ erfolgen. Der ausgefallene Niederschlag wird in diesem Fall abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Beispiel 8

3 mmol Ampicillin werden in 20 ml Dichlormethan suspendiert und durch Zugabe von 6 mmol Triethylamin in Lösung gebracht. Anschließend werden 2 mmol eines Carbonsäureaktivesters, beispielsweise der Formel



in Dichlormethan aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wird das Ampicillin-triethylammoniumsalz nun bei 0°C zum Aktivester getropft. Es wird eine halbe Stunde bei 0°C und weitere $2\frac{1}{2}$ Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene klare Lösung wird bis zur Trockne eingedunstet, in destilliertem Wasser aufgenommen, gegebenenfalls filtriert und mit Essigsäureethylester überschichtet. Unter Rühren und Kühlen wird mit verdünnter Salzsäure auf $\text{pH} = 3$ angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die saure wäßrige Phase noch 2mal mit frischem Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und gewinnt das Endprodukt (Formel Ia) im Fall der oben angegebenen Carbonsäure durch Abdampfen des Lösungsmittels. Das Penicillinderivat kann auch durch Ausfällen aus der wäßrigen Phase mit verdünnter Salzsäure bis $\text{pH} = 3$ gewonnen werden. Die in den Beispielen angegebenen β -Lactamkomponenten sind gegen andere austauschbar. Insbesondere können folgende Verbindungen oder ihre Derivate



eingesetzt werden.

Die Tabellen 1 und 2 enthalten Beispiele für eingesetzte Carbonsäureaktivester und daraus hergestellte β -Lactamantibiotika. Darüber hinaus wurden die in der folgenden Zusammenstellung angegebenen Verbindungen synthetisiert.

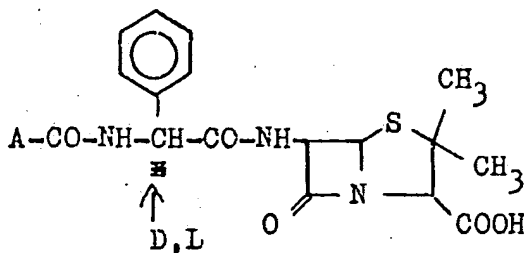
Derivate der 4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure:

- 6-[[amino(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, trihydrat[2S-(2 α ,5 α ,6 β a(S*))]]-;
- 6-[[aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2 α ,5 α ,6 β a(S*))]]-;
- 6-[[aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, 1-[(ethoxy-carbonyl)oxy]ethylester, [2S-(2 α ,5 α ,6 β a(S*))]]-;
- 6-[[carboxyphenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [6S-(2 α ,5 α ,6 β a)]-;
- 6-[[[3-(2-chlorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2 α ,5 α ,6 β a)]-;

6-[[[(1-aminocyclohexyl)carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2alpha,5alpha,6beta)]-
 6-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2alpha,5alpha,6beta)]-
 6-[[2,6-dimethoxybenzoyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2alpha,5alpha,6beta)]-
 6-[[[2-ethoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2alpha,5alpha,6beta)]-
 3,3-dimethyl-6-[[[5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]carbonyl]amino]-7-oxo-, [2S-(2alpha,5alpha,6beta)]-
 6-[[carboxy-3-thienylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, [2S-(2alpha,5alpha,6beta(S*))]-
Derivate der 5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure:
 7-[[aminophenylacetyl]amino]-3-chloro-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(R*)]]-, Hydrat
 7-[[amino(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(R*)]]-, Monohydrat
 7-[[hydroxyphenylacetyl]amino]-3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(R*)]]-
 3-[[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]methyl]-8-oxo-7-[[1H-tetrazol-1-yl]acetyl]amino]-[6R-trans]
 7-[[hydroxyphenylacetyl]amino]-8-oxo-3-[[[1-(sulfomethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl], [6R-[6alpha,7beta(R*)]]
 7-[[[2-(aminomethyl)phenyl]acetyl]amino]-3-[[[1-(carboxy-methyl)1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-, [6R-trans]-
 7-[[[[(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)carbonyl]amino]-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(R*)]]-
 3-[[acetyloxy]methyl]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(Z)]]-
 3-[[[aminocarbonyl]oxy]methyl]-7-methoxy-8-oxo-7-[[2-thienylacetyl]amino]-, [6R-cis]-
 7-[[[2,3-dihydro-2-imino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(Z)]]-
 7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-, [6R-[6alpha,7beta(Z)]]-
 3-[[[aminocarbonyl]oxy]methyl]-7-[[2-furanyl(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(Z)]]-
 7-[[aminophenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(R*)]]-, Monohydrat
 3-[[acetyloxy]methyl]-8-oxo-7-[[2-thienylacetyl]amino]-, [6R-trans]-
 3-[[acetyloxy]methyl]-8-oxo-7-[[[4-pyridylthio]acetyl]amino]-, [6R-trans]-
 7-[[amin-1,4-cyclohexadien-1-ylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-, [6R-[6alpha,7beta(R*)]]-
sowie das Derivat der 5-Oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-Carbonsäure:
 7-[[carboxy(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-7-methoxy-3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-, Natriumsalz

Tabelle 1:

Carbonsäuren A-CO-OH, ihre Aktivester A-CO-O-NB und die Produkte der Umsetzung mit 6-[alpha-Amino-phenylacetamido]-penicillansäure (Ampicillin) zu Verbindungen des Typs



und/oder ihren Salzen

Tabelle 1

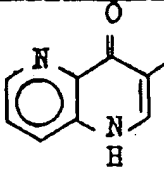
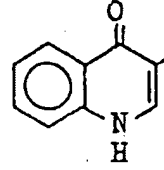
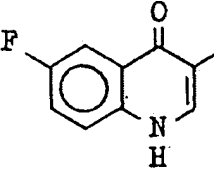
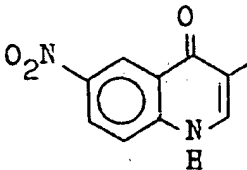
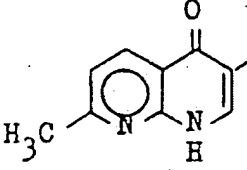
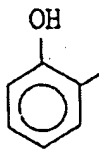
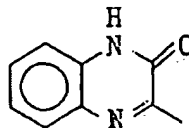
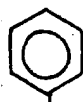
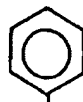
Nr.	A	A-CO-O-NB FP (°C)	Σ (D,L)	Produkt IR (cm ⁻¹)
1.1		122-124	D	1780, 1670, 1620, 1525
1.1	Racemat	122-124	D, L	1780, 1670, 1620, 1525
1.2			D	1770
1.3		168-171	D	1770
1.4		174-179	D	1780
1.5		155-159	D	1760
1.6			D	1750
1.7			D	1790

Tabelle 2

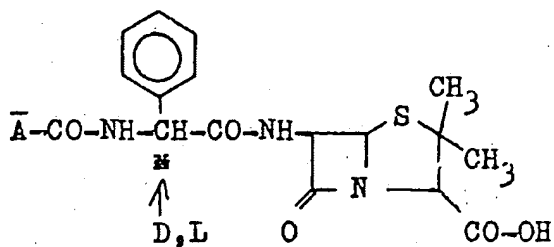
Carbobsäuren $\bar{A}-CO-NH-\underset{\substack{| \\ H}}{\underset{\substack{\uparrow \\ D,L}}{CH}}-CO-OH$,



ihre Aktivester



und die Produkte



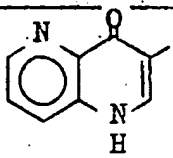
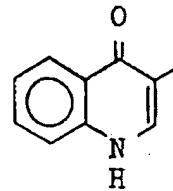
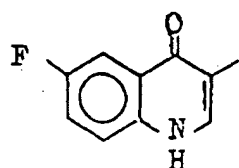
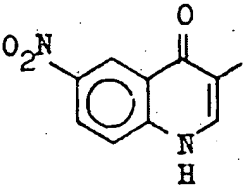
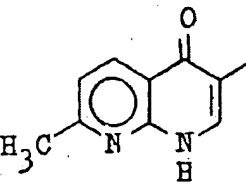
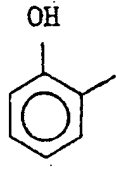
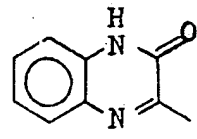
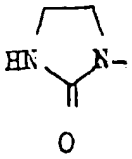
Nr.	\bar{A}	Aktivester FP (°C)	H (D,L)	Produkt IR (cm ⁻¹)
1.1		215-217	D	1780, 1670, 1620, 1525
1.1	Racemat	227-229	D, L	1780, 1670, 1620, 1525
1.2			D	1770
1.3		210-212	D	1770

Tabelle 2

Nr.	A	Aktivester FP (°C)	z (D,L)	Produkt IR (cm ⁻¹)
1.4		216	D	1780
1.5			D	1760
1.6		.	D	1750
1.7			D	1790
1.8		223-224	D	1790
1.8	Racemat	217-219	D, L	1790